

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 7

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDE LACTIQUE DU SANG

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 27 novembre 1931

PAR

Yves RIOUX

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

LAURÉAT DES HÔPITAUX (Médaille d'argent 1930)

Né à COGNAC (Charente), le 20 mai 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. MAURIAC, professeur.....	<i>Président</i>
		ABADIE, professeur.....	{ <i>Juges</i>
		PERRENS, agrégé.....	
		VITTE, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1931



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 7

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDE LACTIQUE DU SANG

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 27 novembre 1931

PAR

Yves RIOUX

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

LAURÉAT DES HÔPITAUX (Médaille d'argent 1930)

Né à COGNAC (Charente), le 20 mai 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. MAURIAC, professeur.....	<i>Président</i>
		ABADIE, professeur	{ <i>Juges</i>
		PERRENS, agrégé	
		VITTE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, LE DANTEC, DENIGES, AUCHÉ.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants ..	GRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	SELLIER.
Pharmacie	DUPOUY.		

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie	FABRE.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale.....	CREYX.	Obstétrique	PERY.
id.	AUBERTIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire	CAVALIÉ.	Puériculture	FAUGÈRE.
Médecine opératoire	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac.	GOLSE.
Accouchements	RIVIÈRE.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Ophtalmologie	CABANNES.		

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner approbation ni improbation.



A MON PERE — A MA MERE

Bien faible témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

LE DOCTEUR GEORGES RIOUX

Chef de clinique à la Faculté.

Mort victime de son devoir
le 12 juillet 1926.

A MON FRERE — A MA BELLE-SOEUR

A MA FIANCEE

A MON AMI
GEORGES RENAUD

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR DENIS

Médecin de l'Hôpital Saint-André.

En témoignage de reconnaissance pour tout ce que je dois à votre enseignement et à votre dévouement, que j'ai pu apprécier pendant mon passage dans votre service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SERVANTIE

*Docteur en Médecine et en Pharmacie,
Chef adjoint du laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André.*

Qui nous a tant aidé dans l'accomplissement de ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUSQUET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHARRIER

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHER

MONSIEUR LE DOCTEUR PARCELIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYOT

MONSIEUR LE DOCTEUR ROCAZ

MONSIEUR LE DOCTEUR DENIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de santé de la Marine
et des Colonies,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF MIRGUET

*Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie.*

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAURIAC

*Professeur de clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

Je suis sûr que vous n'avez pas besoin de témoignage officiel pour savoir combien j'apprécie tout ce que vous avez fait pour moi. Permettez-moi cependant de vous exprimer ici toute ma reconnaissance pour l'accueil si bienveillant que vous m'avez réservé dans votre laboratoire d'abord, puis dans votre service. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse et des encouragements que vous m'avez toujours prodigués pendant son élaboration.

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions mieux commencer ce travail qu'en remerciant tous ceux qui nous ont aidé à obtenir les résultats que nous exposons ici.

Nos remerciements iront tout d'abord à M. le Professeur P. Mauriac, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, et dont les travaux importants sur la glycolyse, commencés dès 1914, l'ont amené à envisager l'importance de ce phénomène dans le métabolisme de la cellule cancéreuse.

Nous remercierons ensuite M. le Docteur L. Servantie, dont les conseils nous ont toujours été d'un précieux secours, ainsi que la sœur du laboratoire, qui nous a aidé avec tant de dévouement.

Enfin, nous n'oublierons pas de remercier les chirurgiens de l'Hôpital Saint-André, qui ont bien voulu, pendant des interventions souvent longues et difficiles, nous permettre des prélèvements de sang au niveau des tumeurs cancéreuses.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDE LACTIQUE DU SANG

INTRODUCTION

L'existence de l'acide lactique du sang a été découverte depuis fort longtemps. Déjà, en 1877, Claude Bernard indiquait l'origine de ce corps en partant du glycogène des muscles. Mais ce n'est qu'à une époque plus récente que l'on s'est rendu compte de son importance dans le métabolisme des tissus vivants de l'organisme, et en particulier dans le métabolisme du tissu musculaire.

Enfin, au cours de ces dernières années, les travaux de O. Warburg attirèrent l'attention sur le rôle joué par l'acide lactique dans la vie et la physiologie des tumeurs cancéreuses.

Il nous a paru intéressant de résumer ces travaux et, à cette occasion, d'étudier rapidement le mode de formation de l'acide lactique dans le sang et ses variations sous l'influence de quelques facteurs physiologiques ou pathologiques, ainsi que les diverses méthodes qui ont été proposées pour doser ce corps dans le sang.

Ce travail est divisé en quatre parties.

Le premier chapitre est consacré à étudier la formation de l'acide lactique dans l'organisme et les transformations chimiques qu'il subit, ainsi que les grandes causes qui, normalement ou pathologiquement, influent sur sa concentration dans le sang.

Dans le deuxième chapitre sont décrites rapidement les méthodes de dosages utilisées jusqu'à présent et, avec plus de détails, la technique qui nous a servi à obtenir les résultats, exposés dans le chapitre III, des dosages faits sur le sang de quelques malades atteints d'affections variées.

Enfin, dans le dernier chapitre, nous avons résumé les travaux de O. Warburg sur le métabolisme des tumeurs ainsi que les travaux de divers autres auteurs sur la même question. Pour terminer, nous citons les résultats de dosages d'acide lactique que nous avons pu faire sur le sang de malades atteints de tumeurs cancéreuses.

CHAPITRE PREMIER

LA FORMATION ET LES VARIATIONS DE L'ACIDE LACTIQUE DU SANG

I. — Origine de l'acide lactique.

A l'état normal et au repos, le sang de l'homme contient une proportion d'acide lactique que l'on peut évaluer en moyenne à 11 centigrammes par litre. Cet acide, qui tire son nom du lait, où il apparaît par une fermentation microbienne spéciale, aux dépens du lactose, est un acide de la série grasse avec une fonction alcool. Sa formule chimique est :

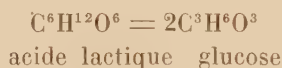


Pour comprendre l'origine et l'évolution de ce corps dans l'organisme, il nous faut envisager tout d'abord sa formation dans les tissus et en particulier dans le muscle, où ce phénomène a été bien étudié. Il est, en effet, admis, depuis longtemps, que le muscle est la source principale de l'acide lactique de l'organisme. Les premiers travaux importants sur la question datent de 1907. A cette époque, Flechter et Hopkins découvrent que, pendant la contraction musculaire, effectuée à l'abri de l'air, il se forme une quantité constante d'acide lactique, qui disparaît sous l'influence de l'oxygène, et que cet acide lactique est un produit de la décomposition du sucre. Auparavant, Flechter avait démontré la production d'une oxydation des produits du métabolisme au niveau du muscle, ce qui serait la cause de la rigidité cadavérique et de la fatigue.

Depuis lors, de nombreux auteurs ont démontré la formation de l'acide lactique à partir du glucose et des hydrates de carbone. Ce phénomène, connu pour le sang sous le nom de glycolyse, a été étudié tout d'abord *in vitro* par Slosse, Chelle et Mauriac. Les conditions dans lesquelles il se produit ont été précisées par les travaux de Meyerhof, Hill, Embden, von Furth, etc.

A l'heure actuelle, sans tenir compte des divergences d'idées sur des points de détail, la question de la formation de l'acide lactique dans le sang peut se résumer de la façon suivante :

Au niveau du muscle, ainsi qu'au niveau de tout tissu vivant, le sang apporte une certaine quantité de glucose, qui est transformé en acide lactique par le phénomène de la glycolyse, qui peut, en gros, se représenter par la formule :

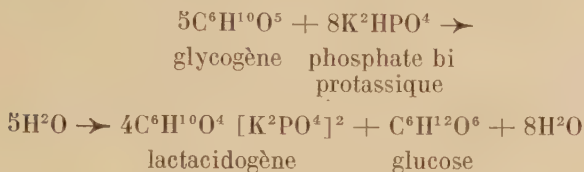


c'est-à-dire qu'une molécule de glucose se scinde en deux molécules d'acide lactique.

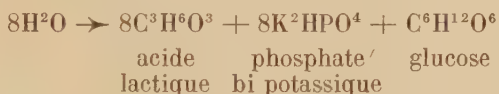
Représentée par cette formule, la glycolyse semble être un phénomène très simple, mais, en réalité, le mécanisme de cette transformation du glucose en acide lactique comporte de nombreux stades intermédiaires et nécessite des conditions très spéciales.

La conception de l'origine de l'acide lactique à partir du glucose a été profondément modifiée par les travaux de Meyerhof, qui ont établi que, dans la glycolyse, le glycogène disparaît du sang dans des proportions équivalentes à celles du glucose. En partant de cette considération, il démontra que l'acide lactique se forme aux dépens du glycogène, et non aux dépens du glucose. C'est là une opinion admise couramment à l'heure actuelle, et confirmée par les expériences d'Embden. Ce dernier auteur démontra, en outre, que la décomposition du glycogène en acide lactique n'est possible que grâce à l'intermédiaire d'un corps qu'il nomma le lacta-

cidogène. Cette substance est un hexose phosphate bipotassique résultant de l'union du glycogène et du phosphate potassique. Ce n'est, en effet, que par la présence d'une certaine quantité de phosphore agissant comme catalyseur que la glycolyse peut se produire. Cette transformation du glycogène en lactacidogène n'est pas complète, et une partie est convertie en glucose et en eau suivant la formule :



Puis le lactacidogène se dédouble en acide lactique, en même temps que se reconstitue du phosphate bi potassique :



Toutes ces transformations, qui ont pour but la formation d'acide lactique, se produisent à l'abri de l'oxygène.

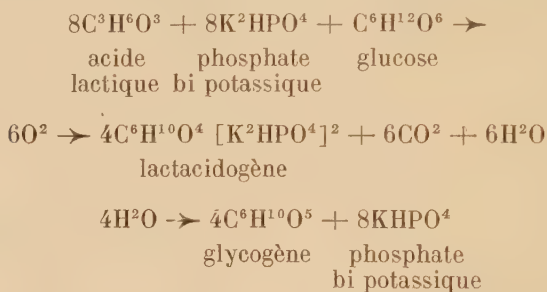
Il s'agit donc d'un processus anaérobie comparable à une fermentation, comme cela s'observe pour la levure.

Cependant, de récents travaux font jouer au phosphore un rôle différent et paraissent annihiler la précédente conception d'Embden. Néanmoins, on peut dire que la production d'acide lactique, si elle est surtout nette et bien étudiée au niveau du muscle, où elle est considérée comme la substance de travail conditionnant la contraction, se retrouve également au niveau de tous les tissus et organes. C'est ce que démontrent les expériences de glycolyse *in vitro* effectuées en anaérobiose par Warburg sur des tissus variés, dans lesquels il a toujours pu trouver de l'acide lactique en quantité mesurable.

De son côté, L. Servantie a prouvé que les organes glycolysant le plus fortement sont le pancréas, le poumon, le rein et le testicule.

II. — Elimination de l'acide lactique.

Cet acide lactique ainsi produit va être déversé dans le sang, d'où il sera éliminé. Mais son élimination va se faire par un processus très spécial qui a été bien étudié par Meyerhof, Embden, etc., et qui est constitué par une resynthèse de l'acide lactique en glycogène. Cette phase de régénération du glycogène nécessite une dépense d'énergie qui lui est fournie par un apport d'oxygène produisant la combustion d'une molécule de glucose formée pendant le stade anaérobie. L'acide lactique, s'unissant avec le phosphate bi potassique, reforme le lactacidogène, qui se dédouble en glycogène et phosphate potassique d'après la formule :



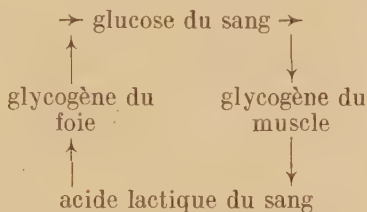
Cette phase de resynthèse, au contraire de la précédente, dépend de la quantité d'oxygène absorbée, c'est-à-dire de la respiration. La resynthèse se produira d'autant plus rapidement que la respiration sera plus intense.

Il y a donc là un rapport étroit entre l'intensité de la respiration et la quantité d'acide lactique qui disparaît; c'est ce quotient $\frac{\text{acide lactique qui disparaît}}{\text{respiration}}$ qui a été déterminé par

Meyerhof. Pour le muscle, ce quotient est de 1 à 2, c'est-à-dire qu'une molécule d'oxygène consommée fait disparaître une à deux molécules d'acide lactique. Néanmoins, cette resynthèse de l'acide lactique n'est pas complète, et une partie de cet acide est consommée en donnant naissance à l'énergie nécessaire pour que le restant se resynthétise. Le

rapport de l'acide lactique qui est brûlé et celui qui se resynthétise est variable dans de certaines limites, mais il est approximativement entre $1/3$ et $1/6$.

Le point de l'organisme où se produit cette resynthèse n'a pas encore été très nettement élucidé. Pour certains, elle se produirait dans le muscle lui-même, mais la plupart des auteurs, tels que Norden, Embden, Cori, Nitzescu ont supposé que cette resynthèse se produit dans le foie. Cette hypothèse a été vérifiée cliniquement par Schumacher, qui a démontré la fréquence avec laquelle apparaît une hyperlactacidémie dans les localisations hépatiques du cancer. On aurait alors le cycle suivant, tel qu'il le conçoivent C. Cori et F. Cori :



III. — La lactacidémie.

Normalement, il se produit constamment et simultanément dans l'organisme une production et une destruction d'acide lactique du sang. C'est de l'équilibre entre ces deux phénomènes que naît la présence constante dans le sang d'une certaine quantité d'acide lactique constituant la lactacidémie.

Si, sur un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse, on dose l'acide lactique par un des procédés que nous indiquerons plus loin, on trouve, si le sujet est normal, à jeun et au repos depuis un certain temps, une quantité assez constante d'acide lactique.

Néanmoins, le chiffre de la lactacidémie qui nous servira de base est très variable suivant les auteurs, probablement à cause des méthodes différentes employées. Il varie en effet

entre 8 et 30 centigrammes par litre de sang, comme le montre le tableau suivant.

Berlinerblau, 8 centigrammes;
Ruffel, 12 cg. 5;
Fries, 9 cg. 6;
Lichtwitz, 30 centigrammes;
Clausen, 23 centigrammes;
Hill, 15 centigrammes;
Long, 12 centigrammes;
Barcroft, 18 centigrammes;
Meudel, Goldschneider, 15 centigrammes;
Collazo Lewicki, 15 centigrammes;
Jervell, 27 centigrammes.

Les dosages que nous avons effectués au cours de ce travail, sur des sujets normaux et au repos, ont donné les résultats suivants par litre de sang ⁽¹⁾ :

Sujet n° 1 : 13 centigrammes;
Sujet n° 2 : 16 centigrammes;
Sujet n° 3 : 11 centigrammes;
Sujet n° 4 : 15 centigrammes;
Sujet n° 5 : 7 centigrammes;
Sujet n° 6 : 9 centigrammes;
Sujet n° 7 : 12 centigrammes;
Sujet n° 8 : 6 centigrammes;
Sujet n° 9 : 10 centigrammes;

Nous trouvons donc en moyenne 11 centigrammes p. 1.000. Ce sera là, pour nous, la valeur de la lactacidémie basale. Or la valeur de la lactacidémie varie :

- 1° dans des conditions physiologiques;
- 2° dans des conditions pathologiques.

(1) Tous nos dosages ont été effectués dans le laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André, mis très aimablement à notre disposition par M. le Docteur Desqueyroux.

IV. — Variations physiologiques de la lactacidémie.

Étudions tout d'abord les causes normales qui influent sur la concentration de l'acide lactique du sang.

A. TRAVAIL MUSCULAIRE. — Parmi celles-ci, une des mieux étudiées est le travail musculaire. Nous avons vu, en effet, que le muscle est généralement considéré comme la principale source de l'acide lactique du sang. Or la contraction musculaire provoque une hausse très sensible de la lactacidémie. Ce fait a été bien mis en évidence par les travaux de Jervell.

Cet auteur utilisa, pour produire et doser le travail musculaire, un ergomètre à pédales, appareil permettant un pédalage dont l'intensité peut varier à volonté par un système de frein. On peut ainsi, grâce à un compte-tours, connaître le travail fourni en kilogrammètres pendant un temps déterminé.

Dans ses expériences, Jervell utilisa des sujets exempts de toute affection. Il étudia ainsi les effets du travail musculaire d'intensité variable, puis d'un travail uniforme d'une durée de quinze minutes. Il fit des dosages d'acide lactique du sang, avant, pendant et après le travail, et fut ainsi amené aux constatations suivantes :

1° La concentration de l'acide lactique dans le sang veineux dépend de l'intensité du travail effectué;

2° Les variations dans l'intensité du travail produisent des variations semblables dans la concentration de l'acide lactique du sang;

3° L'augmentation de la lactacidémie s'observe surtout au cours et après un travail intense et de courte durée. Elle est beaucoup moins nette si le travail est modéré, long et continu;

4° L'augmentation de la lactacidémie est sous la dépendance d'un apport insuffisant d'oxygène s'accompagnant d'une diminution de la réserve alcaline. L'organisme se trouve alors en état d'acidose non compensée.

Ces résultats s'expliquent si l'on considère que l'hyperlactacidémie observée tient à un défaut de resynthèse de l'acide lactique en glycogène. Nous avons vu que cette resynthèse ne peut s'effectuer qu'en présence d'oxygène. Or, pendant un travail musculaire intense, la production d'acide lactique dans le muscle, c'est-à-dire la glycolyse, est très intense. Mais, en même temps que se produit cette quantité importante d'acide lactique, l'absorption d'oxygène se trouve insuffisante pour permettre la resynthèse en glycogène. L'acide lactique sera alors accumulé dans l'organisme, en créant cet état d'acidose qui accompagne toute fatigue un peu intense.

Donc, plus la dose de travail fourni sera importante, plus vite se fera sentir le manque d'oxygène et plus rapide sera l'augmentation de la lactacidémie.

Jervell a, d'autre part, cherché, par l'administration d'alcalins, à réduire l'acidose produite par le travail musculaire. Le même exercice accompli avec et sans absorption de bicarbonate de soude montre une grande différence dans les valeurs obtenues. La réserve alcaline est plus élevée, et, après le travail, le taux de l'acide lactique est considérablement moins élevé quand l'exercice a été précédé d'une absorption de bicarbonate. De plus, cette absorption provoquerait une disparition plus rapide de la fatigue après un effort, ce qui permettrait de penser que la fatigue est le résultat d'une accumulation d'acide lactique dans les muscles et que cet acide peut diminuer dans une certaine mesure en se combinant au bicarbonate et en produisant une baisse appréciable de l'acidose.

Les expériences de Jervell ont été reprises plus récemment par Jimenez Diaz et Sanchez Cuenca. Ces auteurs soumettent leurs sujets à une marche rapide pendant trente minutes, temps durant lequel ils faisaient de 3.000 à 3.200 pas. Trois prises de sang étaient faites, une avant l'exercice, une seconde immédiatement à la fin de l'exercice et une troisième trente minutes plus tard. Ils constatèrent également une augmentation constante de la lactacidémie et ils ont porté plus

particulièrement leurs recherches sur le temps de récupération, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la lactacidémie revienne à la normale. Chez les sujets sains, ce temps est d'environ douze minutes. Il devient beaucoup plus long dans certains cas pathologiques, comme nous le verrons plus loin.

B. RESPIRATION. — D'après ce que nous venons de voir du rôle de l'oxygène dans la lactacidémie, on peut penser que la respiration par un rythme accéléré ou ralenti agit sur la production de l'acide lactique du sang. Jervell a expérimenté dans ce sens en mettant des sujets en état d'hyperpnée avec 50 à 60 inspirations à la minute. Il constata alors que la réserve alcaline était augmentée, mais que le taux de l'acide lactique restait à peu près inchangé. De même, chez les sujets en état d'apnée restant deux minutes vingt secondes sans respirer, le taux de la lactacidémie ne subit aucune modification, malgré la teinte foncée du sang.

C. STASE SANGUINE. — Une autre cause importante d'hyperlactacidémie est constituée par la stase sanguine. Mendel et Goldscheider ont trouvé ainsi une augmentation de 11 à 35 centigrammes p. 100 après une stase de une minute, mais ils n'ont pas observé d'augmentation dans les minutes qui suivirent.

Jervell, au contraire, trouve une augmentation d'acide lactique beaucoup plus importante après dix minutes de stase qu'après cinq minutes. Il constate, de plus, que dès l'arrêt de la stase le taux de la lactacidémie redevient rapidement normal. Malgré ces divergences d'opinions, on devra retenir que la stase augmente le taux de l'acide lactique du sang et éviter, lors des prises de sang, une striction prolongée sur le vaisseau à ponctionner.

D. ALIMENTATION. — L'alimentation, et en particulier l'ingestion de sucre, ont été également invoquées comme cause d'hyperlactacidémie. Collazo et Lewicki, dosant l'acide lactique dans le sang de sujets normaux ayant ingéré 400 gram-

mes de sucre de canne, constatent que le taux ne varie pas pendant les quarante-cinq minutes suivant l'ingestion bien que la glycémie augmente, mais par la suite la lactacidémie monte considérablement jusqu'à 100 p. 100 du taux initial, tandis que se produit une baisse de la glycémie.

D'autres auteurs, tels que Mendel, Goldscheider, Jervell, n'ont trouvé aucune modification de la lactacidémie après ingestion de sucre en dépit de l'hyperglycémie.

E. AGE. — La lactacidémie ne semble pas considérablement influencée par l'âge. Les dosages effectués sur des sujets sains de 20 à 60 ans montrent une moyenne de 10 cg. 22 p. 100 pour les sujets âgés de 20 à 30 ans, et une moyenne de 16 cg. 64 p. 100 pour les sujets de 60 ans et au-dessus. Ces résultats ont d'ailleurs été confirmés par les travaux de Loiseleur et Morel.

F. VAISSEAUX. — Enfin une même dose d'acide lactique n'est pas trouvée quel que soit le vaisseau dans lequel est prélevé le sang. On peut dire qu'en général l'artère contient moins d'acide lactique que la veine, mais, pour des vaisseaux irriguant des tissus sains et au repos, cette différence est minime.

Des travaux de Collazo sur le chien il résulte que :

1° l'artère carotide contient moins d'acide lactique que la veine jugulaire, bien que la glycémie soit semblable dans les deux vaisseaux;

2° l'acide lactique et le glucose dosés dans le sang de l'artère et dans le sang de la veine fémorale du chien donnent des chiffres à peu près identiques;

3° le sang de l'artère hépatique, de même que le sang de la veine porte, renferme plus d'acide lactique que le sang de la veine sus-hépatique, ce qui peut faire supposer le rôle du foie dans la resynthèse de l'acide lactique en glycogène.

Tels sont les principaux facteurs physiologiques qui peuvent agir sur la lactacidémie. Il nous faut maintenant passer rapidement en revue les principales causes pathologiques modifiant le taux de l'acide lactique du sang.

V. — Variations pathologiques de la lactacidémie.

Le cycle de l'acide lactique dans l'organisme peut être altéré dans une de ses deux phases : la synthèse ou la resynthèse, ou, comme cela se voit souvent, dans ces deux phases à la fois.

A. — FACTEURS AGISSANT SUR LA PHASE DE SYNTHÈSE. — La formation de l'acide lactique en partant du glycogène peut être modifiée par des facteurs variés.

a) *Contractures musculaires.* — La cause qui paraît la plus naturelle est la contraction musculaire exagérée en intensité et en durée, telle qu'on l'observe dans tous les accès convulsifs comme ceux de l'épilepsie, de l'éclampsie ou du tétanos. Durant tous ces accès, les contractions musculaires prolongées mettent l'organisme dans un état d'acidose, dû en majeure partie à un excès d'acide lactique dans le sang.

Cette hyperlactacidémie est d'ailleurs transitoire, et, l'accès convulsif terminé, le taux de l'acide lactique du sang revient rapidement à la normale.

b) *Tissu cancéreux.* — Depuis les travaux de O. Warburg, sur lesquels nous nous proposons de revenir par la suite, on sait que le tissu cancéreux a une activité glycolytique très supérieure à celle des tissus normaux.

Ainsi il a été démontré que le carcinome forme 200 fois plus d'acide lactique qu'un muscle au repos et 8 fois plus qu'un muscle au travail.

Il est donc logique de supposer que cette forte activité glycolytique produit une augmentation de la lactacidémie, comme nous le verrons plus loin.

c) *Composition du sang.* — Le sang lui-même peut acquérir un pouvoir glycolytique exagéré. Ceci s'observe dans les affections s'accompagnant de polynucléose. En effet, les travaux de Fiessenger et Marie ont établi que la glycolyse est aidée dans une certaine mesure par un ferment glycolytique sécrété surtout par les leucocytes polynucléaires. Les expériences *in*

vitro de Chelle et Mauriac ont apporté une confirmation à cette assertion. Ces deux auteurs ont étudié la glycolyse sur des liquides d'épanchement ainsi que sur des liquides céphalo-rachidiens pathologiques. Ils ont observé que dans les liquides où prédominent les mononucléaires (comme dans la méningite tuberculeuse ou la pleurésie tuberculeuse), la glycolyse est presque nulle. Elle devient maxima, au contraire, dans tous les liquides pathologiques où prédominent les polynucléaires.

B. FACTEURS AGISSANT SUR LA PHASE DE RESYNTHESE. — Ce sont là les causes les plus fréquentes des hyperlactacidémies et les retards dans la récupération du glycogène. On sait que cette phase de resynthèse est fonction de la quantité d'oxygène absorbé. Si cet apport fait plus ou moins défaut, la resynthèse se fera mal et la lactacidémie augmentera dans les mêmes proportions.

D'autre part, l'apport d'oxygène étant suffisant, l'organisme peut être incapable de l'utiliser. Ce sont là les deux grandes causes d'un taux élevé d'acide lactique dans le sang.

a) *Apport d'oxygène insuffisant.* — C'est ainsi que le sang prélevé sur un individu subissant une anesthésie à l'éther par le masque d'Ombredanne s'est toujours montré plus riche en acide lactique que le sang prélevé sur le même individu à l'état normal.

Le mauvais apport d'oxygène se trouve encore dans toutes les anémies. L'hémoglobine tombant à un taux inférieur à la normale transporte une quantité insuffisante d'oxygène aux tissus, qui produisent une quantité constante d'acide lactique. Une partie de cet acide ne sera pas resynthétisée, faute d'oxygène, et restera dans la circulation générale en provoquant une hyperlactacidémie.

Une autre cause d'oxygénation défectueuse du sang est due à une circulation sanguine ralentie par suite d'insuffisance cardiaque, de sténoses vasculaires ou de sclérose pulmonaire.

La stase provoquée par les lésions organiques aura encore pour résultat un apport insuffisant d'oxygène, d'où hyperlactacidémie.

b) *Utilisation insuffisante de l'oxygène.* — L'oxygène étant apporté en quantité suffisante peut encore ne pas être utilisé normalement par divers organes. C'est tout d'abord le muscle qui, dans certaines myasthénies, est incapable d'éliminer l'acide lactique formé à son niveau.

Nous avons vu que la resynthèse de l'acide lactique s'effectue normalement dans le foie. Les diverses lésions de cet organe (cirrhoses, hépatites, néoplasies, etc.) retentiront donc sur la lactacidémie, bien que l'apport d'oxygène soit suffisant. Enfin il apparaît, d'après les travaux récents de Jimenez Diaz et Sanchez Cuenca, que les glandes endocrines jouent un rôle important, bien que non encore précisé, dans la resynthèse de l'acide lactique, si bien que ces derniers auteurs ont pu écrire que « la récupération du lactique dépend de l'ensemble de l'activité d'un système métabolique constitué principalement par les muscles, le foie et certaines glandes endocrines, surtout les surrénales et aussi la thyroïde et l'hypophyse ».

Telles sont les principales causes physiologiques et pathologiques agissant sur la lactacidémie. Dans la suite de ce travail nous essaierons de préciser quel est le taux de l'acide lactique du sang dans quelques maladies d'après les dosages faits antérieurement par divers auteurs et quelques dosages personnels.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE PREMIER

1. FLECHTER et HOPKINS. — Lactic acid in amphibian muscle. *Jour. of physiol.*, t. 35, p. 247, 1907.
2. FLECHTER. — Relation of oxygen to survival metabolism of muscle. *Journ. of. physiol.*, t. 28, p. 474, 1902.
3. SLOSSE. — *Arch. internat. de physiol.*, 1911, t. II.

4. CHELLE et MAURIAC. — Rôle des polynucléaires dans l'auto glycolyse de quelques liquides de l'organisme. C. R. de la Soc. de biol., LXXVII, 1914, p. 110.
— Considérations générales sur la dégradation des hydrates de carbone dans l'organisme. *Journ. de méd. de Bordeaux*, mai 1914, p. 373.
 5. MEYERHOF. — *The chem. Dyn. of life phaenom.*, 1925.
 6. HILL. — *Journ. of med.*, t. 16, p. 135.
 7. EMBDEN. — Über Milchsäurebildung. *Bioch. Zeitsch.*, t. 45, p. 1-134, 1912.
 8. WARBURG. — Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs. Traduit par Aubel et Genevois. Alcan, édit.
 9. CORI et CORI. — *Journ. of biol. chem.*, 1925, t. LXV, p. 397, 405.
 10. SCHUMACHER. — *Klin. Wochenschr.* Berlin, 1926, t. V, p. 497.
 11. JERVELL. — Investigation of the concentration of lactic acid in blood and urine under physiologic and pathologic conditions. *Acta medica Scandinavica supplementum*, XXIV, 1928.
 12. DIAZ (J.) et S. GUENCA. — Etudes sur l'utilisation de l'acide lactique. *Ann. méd.*, t. XXVIII, déc. 1930.
 13. MENDEL et GOLDSCHIEDER. — *Bioch. Zeitsch.*, t. 164, p. 163, 1925.
 14. COLLAZO et LEWICKI. — Sur le taux de l'acide lactique dans le sang des diabétiques. *Ann. de méd.*, t. 18, p. 153.
 15. COLLAZO. — L'acide lactique du sang dans les vaisseaux du foie et des muscles. *Mém. de la Soc. de biol.*, juill. 1925, p. 407.
 16. LOISELEUR et MOREL. — Influence de l'âge sur la lactacidémie. *Bull. de la Soc. de biol.*, t. 106, p. 35.
 17. SERVANTIE (L.). — Le pouvoir glycolytique *in vitro* du sang et des organes. Thèse de Bordeaux, 1922.
-

CHAPITRE II

DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE DU SANG

Des nombreuses méthodes proposées pour le dosage de l'acide lactique du sang, on peut faire trois groupes :

- 1° méthodes pondérales;
- 2° méthodes colorimétriques;
- 3° méthodes par oxydation.

I. — Méthodes pondérales.

Les méthodes pondérales dérivent de celle utilisée par Flechter et Hopkins (1907), dont le terme final est la formation de lactate de zinc que l'on sèche et que l'on pèse. Pour augmenter le poids du précipité, on a utilisé aussi la formation de lactates d'alcaloïdes. Ces méthodes demandent une quantité notable de sang, et les manipulations longues et parfois délicates qu'elles nécessitent les rendent inutilisables dans la pratique courante.

II. — Méthodes colorimétriques.

Les méthodes colorimétriques ont pour principe la transformation de l'acide lactique en aldéhyde éthylique avec formation de produits colorés entre ce corps et les phénols, réaction démontrée notamment par Denigès (1909).

Flechter et Hopkins (1907) ont donné une réaction caractéristique de l'acide lactique. On porte au bain-marie bouillant, une à deux minutes, un tube contenant 5 cc. d'acide sulfurique, une goutte d'une solution aqueuse saturée de sulfate de cuivre et une goutte du liquide à examiner. On refroidit rapidement et on ajoute 2 à 3 gouttes d'alcool contenant 1 p. 100 de thiophène. On porte à nouveau au bain-marie. En présence d'acide lactique, il se produit une coloration rouge cerise. La sensibilité de la réaction est de 1/10.000.

M. Chelle (1914) a minutieusement décrit une méthode de dosage colorimétrique qui est la suivante : mettre dans un tube à essai 1 cc. de filtrat sanguin déféqué par le métaphosphate de soude et un acide, ajouter 5 cc. d'acide sulfurique pur ($D = 1,84$) et bien mélanger. Porter au bain-marie bouillant deux minutes. Refroidir et ajouter 0 cc. 1 d'une solution alcoolique de codéine à 1/20; agiter. On prépare en même temps, et de la même façon, une série de tubes étalons et l'on compare au bout de sept à huit minutes. Depuis, de nombreux auteurs ont plus ou moins modifié cette technique. La modification la plus utilisée est celle de Mendel Goldscheider (1925), qui utilise la coloration rouge obtenue avec le veratrol. Les auteurs ont réussi à pousser à 1/1.000.000 la sensibilité de cette réaction. Ces méthodes colorimétriques, quoique précises et rapides, sont d'un usage un peu délicat. Un facteur très important est l'acide sulfurique, et il arrive qu'un changement d'acide amène un trouble sérieux dans les résultats. Pour la méthode de Mendel Goldscheider, il est même nécessaire de n'utiliser que l'acide sulfurique *pro acidi lactici* de Kahlbaum. H. J. Fuchs (1930) a pu vérifier que la réaction ne se produisait pas avec les acides sulfuriques purs de Merck et de Kahlbaum. De plus, à l'ouverture de chaque nouveau flacon, il faut étalonner l'acide sulfurique *pro acidi lactici* avec une solution étalon d'acide lactique. La propriété de cet acide spécial est inexplicée, et Fuchs, malgré ses recherches, n'a pu en donner l'explication.

III. — Méthodes par oxydation.

Les méthodes par oxydation sont basées elles aussi sur la production d'aldéhyde éthylique à partir de l'acide lactique



On peut obtenir cette réaction par le permanganate de potasse soit en solution acide à l'ébullition, soit en présence d'acide sulfurique concentré à forte température.

Le dosage peut être fait en utilisant la production d'oxyde de carbone ou en recueillant par distillation l'aldéhyde formé dans une solution de bisulfite de soude. Von Furth et Charnass (1910) ont utilisé cette méthode pour le dosage de l'acide lactique. Clausen (1922) l'a appliquée à la détermination de très faibles quantités d'acide lactique comme on en trouve dans les liquides biologiques : sang, urine.

En présence d'un excès de bisulfite, l'aldéhyde se combine suivant la réaction $\text{CH}^3 \text{COH} + \text{Na HSO}^3 \rightleftharpoons \text{CH}^3 \text{CHOH. SO}^3\text{Na}$. En solutions légèrement acides ou neutres, la réaction est quantitative, et il suffit de doser la quantité de bisulfite restant en excès pour en déduire le bisulfite combiné. Clausen a montré qu'en ajoutant après saturation du bisulfite en excès une petite quantité de bicarbonate de soude, le bisulfite combiné est libéré et peut être titré à son tour. Le chiffre obtenu est indépendant de la quantité de bisulfite mis en jeu. Pour entraîner l'aldéhyde formé, Clausen a utilisé la méthode d'aération au lieu de la distillation. Cet auteur n'attribue à sa méthode nul caractère spécifique de l'acide lactique. En effet, d'autres corps peuvent dégager de l'aldéhyde ou des produits se combinant avec le bisulfite, par exemple les corps cétoniques. Mais les autres méthodes ont, elles aussi, leurs causes d'erreurs, et il suffit d'étudier tous les facteurs qui permettent d'éliminer les apports non inhérents à l'acide lactique.

Friedmann, Cotonio et Schaffer (1927), Friedmann (1928),

Friedmann et Kendall (1929), ont passé en revue ces facteurs susceptibles d'influencer défavorablement les résultats. Ils envisagent quatre facteurs essentiels :

- a) la concentration de l'agent d'oxydation;
- b) l'acidité de la solution;
- c) la concentration du sulfate de manganèse;
- d) la quantité d'acide lactique à oxyder.

Le pourcentage maximum d'aldéhyde est obtenu quand l'acide lactique est oxydé par une solution très étendue de permanganate de potasse, en présence de très grandes quantités de sulfate de manganèse et une concentration relativement faible d'acide. Le meilleur acide à utiliser est l'acide phosphorique de 0,03 à 0,15 M (le pH de la solution à titrer a une forte influence). On peut aussi employer le bioxyde de manganèse colloïdal au lieu du permanganate de potasse. C'est en tenant compte de toutes les indications contenues dans les travaux précédents que nous avons établi notre technique, à peu près calquée sur celle de Friedmann et Kendall, elle-même méthode de Clausen perfectionnée. Cette technique a été établie et mise au point par M. le Docteur Servantie.

IV. — Méthode employée.

Nous avons utilisé d'abord la méthode par aération, puis celle par distillation.

A. — APPAREILS.

Nous avons pris comme ballon à distiller un ballon de Kjeldahl, en Pyrex, de 300 cc., fermé par un bouchon de caoutchouc usagé, perforé de deux trous; par l'un passe la douille d'un tube à entonnoir à robinet pour le permanganate, par l'autre le tube se rendant au réfrigérant. Nous avons utilisé un réfrigérant en Pyrex. Le flacon receveur était un flacon laveur de 150 cc. bouché à l'émeri. Pour la méthode par distillation, un seul flacon laveur suffisait; pour

la méthode par aération, deux flacons laveurs jumelés étaient nécessaires.

B. — RÉACTIFS.

Nous disposions des réactifs suivants :

1° Pour la défécation (méthode de Folin et Wu) :

- a) Solution de tungstate de soude à 10 p. 100;
- b) Acide sulfurique 2/3 N.

2° Pour l'extraction des glucides (méthode de Van Slycke) :

- a) Solution de sulfate de cuivre à 10 p. 100;
- b) Lait de chaux à 5 p. 100.

3° Pour la réaction proprement dite :

- a) Solution aqueuse de rouge neutre à 1 p. 100;
- b) Eau bidistillée dans un appareil en Pyrex pour éviter les causes d'erreurs signalées par M. Meyerhof;
- c) Acide phosphorique. Solution 2 M :

Acide phosphorique sirupeux à 85 p. 100..... 135 g.

Eau q. s. p. 1.000 g.

d) Solution aqueuse de sulfate de manganèse $4H_2O$ cristallisé à 10 p. 100;

e) Solution aqueuse à 1 p. 100 de bisulfite de soude.

f) Amidon. Nous avons utilisé soit l'amidon soluble de Merck à 1 p. 100, soit l'amidon d'arrow-root, préparé comme suit : 5 grammes d'amidon d'arrow-root sont mis en suspension dans 20 cc. d'eau chaude et jetés dans 500 cc. d'eau bouillante, maintenue telle pendant vingt minutes. Répartir en petits flacons stérilisés. Utiliser le liquide clair. Le virage avec l'iode N/200 doit être d'un bleu très pur. Quand le virage est violacé ou rose, c'est signe que l'amidon est contaminé et on doit le rejeter;

g) Solution saturée de bicarbonate de soude. Vérifier que le pH de cette solution ne doit pas être supérieur à pH⁸, sinon changer le bicarbonate, qui ne doit pas contenir de carbonate;

h) Solution d'iode N/10 étalonnée fréquemment contre une solution d'hyposulfite de soude N/10, elle-même étalonnée contre une solution d'iodate de potasse à 3 g. 56 p. 100;

i) Solution d'iode N/200, qui doit être préparée le jour de l'emploi;

j) Solution de permanganate de potasse à N/200;

k) Solution avec :

Lactate de lithine pur et sec..... 0 g. 108

Eau q. s. p. 100 g.

Cette solution correspond à 1 gramme d'acide lactique par litre.

C. — TECHNIQUE DU DOSAGE.

Le sang sur lequel se fait le dosage doit être recueilli dans un tube contenant du fluorure de sodium qui joue le rôle d'anticoagulant à raison de 1 à 2 centigrammes par centicube de sang.

Le dosage, qui doit être très rapproché du moment de la prise de sang, comprend les cinq temps suivants :

- a) Désalbumination;
- b) Extraction des glucides;
- c) Préparation du liquide à distiller;
- d) Distillation;
- e) Dosage proprement dit.

a) *Désalbumination*. — Ajouter 5 cc. de sang fluoré à 35 cc. d'eau distillée, agiter.

Ajouter ensuite 5 cc. d'acide sulfurique 2/3 W, puis 5 cc. de la solution de tungstate de soude à 10 p. 100.

Il se produit alors un précipité brunâtre. Mélanger et laisser reposer pendant dix minutes.

Centrifuger ou filtrer. Le filtrat ne doit pas contenir d'albumine, ce qui se vérifie à l'aide de l'acide sulfosalicylique ou par l'acide trichloracétique.

b) *Extraction des glucides*. — Dans 25 cc. du filtrat ainsi

obtenu, ajouter 5 cc. de la solution de sulfate de cuivre à 10 p. 100 et 5 cc. de lait de chaux à 5 p. 100.

Laisser en contact la solution ainsi obtenue, en agitant de temps en temps pendant une demi-heure.

Après une centrifugation de cinq minutes, on obtient un liquide clair recouvert d'une mince pellicule blanchâtre dont on se débarrasse par filtration sur un petit filtre d'amiante ou en prélevant le liquide au-dessous d'elle à l'aide d'une pipette. L'absence d'hydrates de carbone peut se vérifier dans le liquide par la réaction de Molisch.

c) *Préparation du liquide à distiller.* — 14 cc. du filtrat cuivrique correspondent à 1 cc. de sang. On opérera sur 28 cc. de ce filtrat correspondant donc à 2 cc. de sang. Ces 28 cc. de filtrat sont versés dans un ballon de Kjeldahl, on y ajoute deux gouttes de la solution de rouge neutre et on neutralise par quelques gouttes de la solution d'acide sulfurique 2/3 N.

Ajouter encore 5 cc. de la solution d'acide phosphorique et 10 cc. de la solution de sulfate de manganèse. Compléter par l'addition de 10 cc. d'eau.

Dans le flacon receveur que l'on va adapter à une extrémité du réfrigérant, on verse 10 cc. de la solution de bisulfite à 1 p. 100.

d) *Distillation.* — A l'autre extrémité du réfrigérant est alors adapté le ballon de Kjeldahl sous lequel est allumé un bec Bunsen. Dès que le liquide entre en ébullition, on fait tomber goutte à goutte la solution de permanganate de potasse pendant dix minutes en réglant le débit de façon à n'ajouter une goutte qu'après décoloration de la précédente.

Continuer ensuite la distillation sans ajouter de permanganate pendant deux minutes.

e) *Dosage.* — Recueillir alors le distillat contenu dans le flacon receveur qui est rincé avec quelques centimètres cubes d'eau distillée.

Le distillat est alors additionné de deux gouttes d'empois d'amidon. On amène à la teinte bleu pâle par l'action de la

solution d'iode N/10. Décolorer par une ou deux gouttes d'une solution d'hyposulfite de soude N/10 et ramener un virage exact par la solution d'iode à N/200.

Ajouter alors 10 cc. de la solution saturée de bicarbonate de soude, le liquide se décolore. On doit alors le ramener à la coloration bleue juste sensible avec l'iode à N/200, en ayant soin de noter la quantité en centimètres cubes de la solution employée.

Pour calculer la concentration du sang en acide lactique, on sait que 1 cc. de la solution d'iode à N/200, que l'on emploie pour obtenir la coloration finale, correspond à 0 mg. 225 d'acide lactique.

Mais avant de faire ce calcul, on doit retrancher du nombre de centimètres cubes trouvé (soit N cc.) le chiffre obtenu avec les mêmes réactifs par un dosage à blanc. Ce chiffre est ordinairement d'environ 0 cc. 15.

On a donc alors : $(N \text{ cc.} - \text{blanc}) \times 0 \text{ mg. } 225 \times 500 =$ le taux d'acide lactique en milligrammes pour 1 litre de sang.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE II

1. FLECHTER et HOPKINS. — *Journ. of Physiol.*, t. 36, p. 247, 1907.
 2. DENIGÈS. — *Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, mai 1909.
 3. CHELLE (L.). — *Soc. de pharm. de Bordeaux*, 23 avril 1914.
 4. MENDEL-GOLDSCHIEDER. — *Bioch. Zeitsch.*, t. 164, p. 164, 1925.
 5. FUCHS (H.-J.). — *Bioch. Zeitsch.*, t. 217, p. 404, 1930.
 6. FRIEDMANN COTONIO et SCHAFFER. — *Journ. of biol. chem.*, t. 73, p. 335, 1927.
 7. RONZONI et WALLÉN LAURENCE. — *Journ. of biol. chemistry*, t. 74, p. 363, 1927.
 8. FRIEDMANN. — *Journ. of biol. chem.*, t. 76, p. 75, 1928.
 9. FRIEDMANN et KENDALL (A.-I.). — *Journ. of biol. chem.*, t. 82, p. 29, 1929.
-

CHAPITRE III

LES VARIATIONS DE LA LACTACIDÉMIE AU COURS DE QUELQUES MALADIES

Nous avons vu précédemment quelles sont les grandes causes ayant une action sur l'augmentation de la lactacidémie. Pour citer quelques exemples, nous nous proposons dans ce chapitre d'exposer les résultats qui ont été obtenus par nous en dosant l'acide lactique dans le sang de malades atteints d'affections variées, telles qu'on en observe dans un Service hospitalier de médecine générale, et de les comparer aux résultats obtenus par divers auteurs ayant effectué des dosages analogues.

Les prises de sang servant aux dosages ont été faites sur des malades du Service de clinique médicale du Professeur Mauriac. Ces malades étaient, au moment des prises de sang, à jeun et au repos au lit. Ces prises de sang étaient toujours effectuées en opérant le minimum de striction sur le bras pour éviter la stase et l'hyperlactacidémie consécutive. Les dosages ont été faits aussitôt après le moment de la prise de sang, de façon à éviter tout phénomène de glycolyse *in vitro*.

I. — La lactacidémie dans les maladies du cœur et des vaisseaux.

Les recherches de Jervell sur le sang de malades atteints de diverses cardiopathies ont abouti à montrer que dans ces

affections l'hyperlactacidémie n'apparaît que lorsque les lésions organiques ne sont plus compensées et qu'il existe un parallélisme constant entre la lactacidémie et l'état du cœur.

D'autre part, les expériences de J. Diaz et S. Cuenca ont prouvé que l'exercice musculaire détermine une hyperlactacidémie beaucoup plus importante chez un malade atteint de cardiopathie que chez un sujet sain et que la resynthèse se fait beaucoup moins rapidement que normalement.

Les résultats que nous avons obtenus sont indiqués ci-après (en grammes par litre de sang) :

Malade n° 1 : Hypertension (sans décompensation), 0 g. 08;

Malade n° 2 : Médiastinite (avec légère dyspnée), 0 g. 10;

Malade n° 3 : Hyposystolie, 0 g. 08;

Malade n° 4 : Angine de poitrine (en dehors des crises),
0 g. 10;

Malade n° 5 : Artérite oblitérante (du membre inférieur),
0 g. 09;

Malade n° 6 : Insuffisance aortique, 0 g. 09;

Malade n° 7 : Hypertension, 0 g. 11;

Malade n° 8 : Asystolie : 8 avril 1931 (décompensation),
0 g. 14;

Malade n° 8 : Asystolie : 16 avril 1931 (compensation),
0 g. 09;

Malade n° 9 : Asystolie, 0 g. 19;

Malade n° 10 : Hypertension (bien compensée), 0 g. 03;

Malade n° 11 : Insuffisance aortique, 0 g. 07;

Malade n° 12 : Asystolie, 0 g. 08;

Malade n° 13 : Artérite oblitérante (du membre inférieur),
0 g. 11;

Malade n° 14 : Angine de poitrine (en dehors des crises),
0 g. 10;

Malade n° 15 : Asystolie, 0 g. 16;

Malade n° 16 : Asystolie, 0 g. 23;

Malade n° 17 : Hyposystolie, 0 g. 09.

Nous voyons donc que dans de nombreux cas la lactacidémie reste normale. Elle paraît augmenter surtout lorsque les lésions deviennent mal compensées. Ainsi, chez le malade n° 8, atteint d'asystolie, deux dosages ont été faits à huit jours d'intervalle. Le second dosage a montré une diminution de 5 centigrammes d'acide lactique par litre de sang, et cette diminution correspondait à une amélioration très nette de l'état du malade sous l'influence d'un traitement digitalique.

II. — Maladies du foie.

Des travaux antérieurs de Jervell, Oppenheimer, Adler, Lange, etc., il résulte qu'une hyperlactacidémie s'observe d'une façon à peu près constante dans les affections du foie, en particulier dans les cirrhoses et les affections frappant le foie tout entier, alors qu'une lésion bien localisée, telle qu'un kyste hydatique, une lithiase, ne semble pas provoquer une augmentation du taux de l'acide lactique dans le sang.

Schumacher, de son côté, a établi que dans les affections graves du foie le taux de l'acide lactique du sang est accru et que l'injection de lactate de soude dans les veines provoque une plus grande élévation de la lactacidémie que chez les normaux.

Chez trois malades atteints d'affections du foie, nous avons fait des dosages d'acide lactique, qui nous ont donné les résultats suivants (en grammes d'acide lactique par litre de sang) :

Malade n° 18 : Ictère catarrhal, 0 g. 20;

Malade n° 19 : Cirrhose atrophique, 0 g. 26;

Malade n° 20 : Ictère par rétention, 0 g. 13.

Nous voyons donc que les deux malades (18 et 19) présentent une hyperlactacidémie très nette, alors que le malade n° 20 a un taux d'acide normal dans son sang, ce qui semblerait confirmer les résultats obtenus précédemment.

III. — Maladies des poumons et des plèvres.

Jervell, dans ses dosages sur le sang des pneumoniques, trouve une légère augmentation du taux de l'acide lactique du sang, de même que dans les stades ultimes de la tuberculose pulmonaire.

Les chiffres que nous avons obtenus sont très près de la normale, comme le montre le tableau suivant (en grammes d'acide lactique par litre de sang) :

- Malade n° 21 : Congestion pulmonaire, 0 g. 11;
- Malade n° 22 : Pleurésie, 0 g. 14;
- Malade n° 23 : Bronchite, 0 g. 07;
- Malade n° 24 : Pleurite, 0 g. 07;
- Malade n° 25 : Bronchite chronique, 0 g. 16;
- Malade n° 26 : Pleurésie, 0 g. 15.

IV. — Maladies des reins.

Jervell n'a observé une hyperlactacidémie que dès qu'apparaît l'urémie, c'est-à-dire à une période avancée de la maladie.

Les résultats obtenus ici montrent des chiffres à peu près normaux (en grammes d'acide lactique par litre de sang) :

- Malade n° 27 : Urémie, 0 g. 13;
- Malade n° 28 : Néphrite hypertensive, 0 g. 10;
- Malade n° 29 : Néphrite azotémique, 0 g. 07;
- Malade n° 30 : Néphrite urémigène, 0 g. 11;
- Malade n° 31 : Albuminurie, 0 g. 11;
- Malade n° 32 : Néphrite hypertensive, 0 g. 11.

V. — Maladies du système nerveux.

L'étude de l'acide lactique dans le sang des parkinsoniens a fait l'objet de travaux de Urechia, Grozo et Missir.

Ces auteurs obtinrent des valeurs normales de lactacidémie malgré l'état de contracture permanente présenté par les muscles de ces malades.

Nous avons, pour quelques maladies du système nerveux, obtenu les résultats suivants (en grammes d'acide lactique par litre de sang) :

Malade n° 33 : Tabes, 0 g. 07

Malade n° 34 : Sciatique, 0 g. 14

Malade n° 35 : Hémiplégie, 0 g. 09

Malade n° 36 : Tabes, 0 g. 09

Malade n° 37 : Névralgie costale, 0 g. 14

Malade n° 38 : Maladie de Parkinson, 0 g. 12

Malade n° 39 : Tumeur cérébrale, 0 g. 09

Malade n° 40 : Paralysie radiale, 0 g. 17

VI. — Maladies infectieuses.

Dans ces maladies, la lactacidémie reste à son taux normal, comme le montrent les résultats ci-après (en grammes d'acide lactique par litre de sang).

Malade n° 41 : Fièvre typhoïde, 0 g. 13;

Malade n° 42 : Septicémie, 0 g. 12;

Malade n° 43 : Fièvre typhoïde, 0 g. 07.

En résumé, nous pouvons dire que l'acide lactique du sang n'est vraiment augmenté au cours des maladies que nous venons de citer que dans les cardiopathies mal compensées et dans les lésions massives du foie.

Au point de vue pratique, le dosage de l'acide lactique du sang pourra être utile pour rechercher le degré d'acidose traduisant un mauvais fonctionnement du cœur ou du foie lorsque des signes auront permis de penser à des lésions de ces organes. On aura ainsi une indication pouvant servir dans une certaine mesure à l'établissement du diagnostic et du pronostic de ces affections.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE III

1. JERVELL. — Investigation of the concentration of lactic acid in blood and urine under physiologic and pathologic conditions. *Acta medica Scandinavica supplementum*, XXIV, 1928.
 2. DIAZ (J.) et CUENCA (S.). — Etudes sur l'utilisation de l'acide lactique. *Ann. de méd.*, t. XXVIII, déc. 1930.
 3. OPPENHEIMER. — *Zeit. f. Klin. Med.*, t. 107, 1928, p. 467.
 4. ADLER and LANGE. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. 137, 1917, p. 129.
 5. SCHUMACHER. — *Klin. Wochenschr.*, t. 3, 1926, p. 497.
— *Klin Wochenschr.*, t. 7, 1928, p. 1733.
 6. GELSTEIN et FRANKSTEIN. — *Terapevtichesky archive*, t. VI, 1928, p. 482.
 7. URECHIA, GROZO et MISSIR. — *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 98, mars 1928.
-

CHAPITRE IV

ACIDE LACTIQUE ET CANCER

I. — Le métabolisme des cellules cancéreuses.

A. — LES RÉACTIONS PRODUCTRICES D'ÉNERGIE.

L'importance du rôle que joue l'acide lactique dans la vie des tumeurs cancéreuses a été mise en évidence, pour la première fois, par les travaux de O. Warburg sur le métabolisme des tumeurs. Le but de ces travaux a été de montrer quelles sont les réactions biologiques qui confèrent à ces tumeurs le pouvoir de prolifération exagéré qui les caractérise.

Les expériences portèrent tout d'abord sur le tissu cancéreux en survie, dont Warburg étudia les transformations chimiques, qu'il compara avec celles produites par les tissus normaux. Il chercha d'abord quelles sont les réactions chimiques qui peuvent provoquer ce pouvoir de croissance anormal. Or, la réaction productrice d'énergie qui, pour un métabolisme minimum, libère le maximum d'énergie est la respiration, c'est-à-dire le processus d'oxydation aux dépens de l'oxygène libre (ou métabolisme aérobie). Donc, une réaction chimique n'aura d'importance pour la cellule, en tant que réaction productrice d'énergie, que si son métabolisme est au moins égal à celui de la respiration. Or, la principale réaction ayant ce caractère est la glycolyse, qui est, comme nous l'avons déjà vu, la réaction scindant une molécule de glucose en deux molécules d'acide lactique.

a) *Glycolyse*. — Warburg étudia cette réaction sur du tissu

cancéreux provenant de cancer de rat de Flexner. En utilisant seulement quelques milligrammes de tissu, il put arriver aux conclusions suivantes :

1° La respiration de la cellule cancéreuse au point de vue de sa grandeur et de sa sensibilité est une respiration normale, c'est-à-dire identique à celle des cellules normales.

2° La cellule cancéreuse scinde la molécule de glucose en deux molécules d'acide lactique avec une vitesse dépassant de beaucoup la vitesse de la même réaction dans les cellules épithéliales normales. Il démontra ainsi que dans un temps variant de six à douze heures le cancer scinde une quantité de sucre égale à son poids.

Auparavant (en 1923), Mauriac, Bonnard et Servantie avaient constaté que les tumeurs riches en cellules cancéreuses consomment beaucoup plus de sucre que celles qui en sont pauvres.

La somme d'énergie libérée par la réaction de la glycolyse a été mesurée en tenant compte de la quantité de calories libérées par la combustion du glucose et par la combustion de l'acide lactique.

La combustion d'une molécule de glucose dégage 672.000 calories.

La combustion d'une molécule d'acide lactique dégage 324.000 calories. La quantité d'énergie libérée est donc de :

$$672.000 - (2 \times 324.000) = 24.000 \text{ calories.}$$

Mais la glycolyse ne se produit pas dans les mêmes conditions quel que soit le milieu dans lequel on opère. On observe en effet des variations considérables suivant que le tissu se trouve placé en milieu aérobie ou en milieu anaérobie.

Warburg étudia la glycolyse en plaçant des débris de tumeur dans chacun de ces milieux, et il mit en évidence les résultats suivants :

b) *Glycolyse anaérobie*. — *En anaérobiose*, on est en présence d'un phénomène de pure fermentation. Un milligramme de tumeur met en liberté, par heure, 0,124 milligrammes

d'acide lactique. La tumeur forme donc 12,4 p. 100 de son poids d'acide lactique, alors que le sang n'en forme que 0,1 p. 100 de son poids sec.

D'autre part, en comparant l'activité glycolytique du carcinome à celle d'un muscle de grenouille au repos et au travail, Warburg montra que le carcinome forme 200 fois plus d'acide lactique qu'un muscle au repos et 8 fois plus qu'un muscle au travail.

c) *Glycolyse aérobie*. — *En aérobiose*, le tissu vivant n'est plus seulement le siège d'une fermentation, mais encore d'une respiration dont l'intensité est en raison inverse de l'intensité de la glycolyse. C'est de cette constatation que Meyerhof a tiré le quotient qui porte son nom et qui peut s'exprimer ainsi :
$$\frac{\text{acide lactique qui disparaît}}{\text{respiration}}$$

Or ce quotient a une valeur identique, qu'il s'agisse de tissu sain ou de tissu cancéreux.

d) *Rapports de la glycolyse et de la respiration*. — Lorsqu'on place dans un milieu aérobie des cellules possédant une activité glycolytique, deux éventualités peuvent être envisagées :

1° Si la respiration est plus intense que la fermentation, cette dernière va disparaître en passant de l'anaérobiose à l'aérobiose. C'est ce qui se passe pour le muscle dont la respiration arrête la formation d'acide lactique.

2° Si la fermentation est active et la respiration faible, on observe peu de changements en passant de l'anaérobiose à l'aérobiose. C'est ce que l'on observe en particulier pour la levure de bière, qui fermente aussi bien dans les deux milieux.

Or le tissu cancéreux se comporte comme la levure, c'est-à-dire que la glycose subsiste en grande partie quand on fait passer la tumeur d'un milieu anaérobie dans un milieu pourvu d'oxygène. Donc, dans le cas particulier du cancer, la respiration ne parvient pas à faire disparaître la glycolyse, où, en d'autres termes, la respiration du tissu cancéreux est

trop petite en comparaison de son activité glycolytique. Cette activité glycolytique a été mesurée, et l'on a trouvé que lorsque la tumeur absorbe une molécule d'oxygène, elle libère 3,9 molécules d'acide lactique. C'est là ce que Warburg a appelé le coefficient glycolytique s'exprimant de la façon suivante :

$$\frac{\text{glycolyse aérobie}}{\text{respiration}}$$

D'autre part, le rapport $\frac{\text{sucre fermenté}}{\text{sucre oxydé}}$ équivaut, pour le cancer, à 12, c'est-à-dire que sur 13 molécules de sucre attaquées une est oxydée et le reste est fermenté.

Le métabolisme du tissu cancéreux dans l'oxygène est donc essentiellement un métabolisme de fermentation.

Ce métabolisme des cellules cancéreuses se rapproche beaucoup du métabolisme des cellules de l'embryon, qui, elles aussi, glycolysent fortement en anaérobiose, mais qui, en milieu aérobie, ont une respiration beaucoup plus intense que celle du tissu cancéreux. Les résultats obtenus sur le carcinome du rat se retrouvent identiques sur les tumeurs humaines, telles que les épithéliomas et les sarcomes. D'autre part, les mêmes expériences portant sur des tumeurs bénignes donnent des résultats très différents, surtout en ce qui concerne la glycolyse en anaérobiose, où ces tumeurs forment trois à quatre fois moins d'acide lactique que les tumeurs malignes. Donc, sur ce point, l'étude du métabolisme confirme les observations de la pathologie, à savoir qu'entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes il n'y a pas de différence de nature, mais des différences de degré.

B. — EXPÉRIMENTATION SUR LE VIVANT.

Ces phénomènes, mis en évidence par l'expérimentation *in vitro*, ont été confirmés par des expériences sur l'animal.

C. et F. Cori ont dosé l'acide lactique et le glucose du sang des veines axillaires de poules dont une aile portait un sarcome de Rous. Pour 100 cc. de sang ils trouvèrent du côté

de l'aile cancéreuse 23 milligrammes de glucose en moins et 16 milligrammes d'acide lactique en plus que du côté sain.

Les mêmes auteurs firent des dosages analogues chez un homme atteint d'un sarcome de l'avant-bras. Ils trouvèrent dans le sang venant de la tumeur 12 milligrammes de glucose en moins et 9 milligrammes d'acide lactique en plus que dans le sang veineux du bas du côté sain.

De son côté, Warburg fit des expériences chez l'animal en dosant l'acide lactique dans le sang arrivant directement à la tumeur et dans le sang qui en sort. Ces expériences furent faites sur des sarcomes de Jensen en observant les conditions suivantes :

- 1° Le cancer doit être d'un volume suffisant et non nécrosé;
- 2° Les veines doivent faire corps avec le tissu cancéreux;
- 3° Le prélèvement doit être fait dès l'ouverture de l'abdomen, la fermentation des cellules cancéreuses devenant nulle vers 20 degrés.

Dans tous les cas étudiés, la veine renfermait plus d'acide lactique que l'artère. La quantité d'acide lactique formé est variable; elle est en moyenne de 46 centigrammes par litre de sang.

Sarcome de Jensen.	Artère.	Veine.	Différence.
Expérience I.....	29	40	11
» II.....	46	80	34
» III.....	21	79	68
» IV.....	27	56	29
» V.....	29	96	67
» VI.....	29	82	53
» VII.....	39	87	48
» VIII.....	28	62	34
» IX.....	21	230	209
» X.....	44	78	34

D'autre part, des dosages effectués sur des vaisseaux irriguant des tissus sains, il résulte que la quantité de glucose

qui disparaît est à peu près identique dans le sang artériel et dans le sang veineux, ainsi que le montrent les résultats suivants obtenus par Warburg sur l'animal.

	Centigrammes de glucose par litre de sang.	
	Artère.	Veine.
Jugulaire.....	99	97
Rénale.....	111	108
Iliaque.....	143	125
Porte (à jeun).....	91	75

De tout ceci, il résulte qu'il existe une différence très nette entre le métabolisme du tissu cancéreux et le métabolisme du tissu sain, et que cette différence est caractérisée essentiellement par l'exagération du pouvoir glycolytique du tissu cancéreux, qui tire de là son pouvoir de croissance excessif.

II. — Hypothèse sur la formation des tumeurs.

C'est sur la constatation de ce métabolisme spécial que Warburg a émis une hypothèse sur la formation des tumeurs. Il suppose que dans tout tissu normal existe un certain nombre de cellules ayant conservé l'activité glycolytique qu'elles possédaient à l'état embryonnaire, alors que les autres cellules gardent une activité glycolytique à peu près nulle. Or, si, par suite d'une cause telle que pressions anormales, scléroses vasculaires, action de bactéries, etc., l'oxygène vient à faire défaut, les cellules possédant une activité glycolytique nulle doivent périr, alors que les cellules ayant conservé l'activité glycolytique de l'embryon peuvent continuer à vivre et à se multiplier grâce à la conservation de cette activité glycolytique. Si le manque d'oxygène devient chronique, ces cellules vont former un tissu dont l'activité glycolytique devient identique à celle du tissu embryonnaire, mais dont la respiration aura considérablement diminué par suite de la disette d'oxygène. Ainsi seraient réalisées les conditions du métabolisme aérobie des tumeurs.

Ce métabolisme spécial (faible respiration, forte activité gly-

colytique) a été réalisé expérimentalement par Carrel, qui fit agir de l'acide arsénieux sur des embryons de poulets. Par ce procédé, la respiration est très affaiblie sans que soit modifié le pouvoir glycolytique, et on constata bientôt l'apparition d'une tumeur maligne.

Sur le même principe, Fischer réalisa un cancer *in vitro* en faisant agir de l'arsenic sur une culture de rate embryonnaire.

Donc, par cette modification élective de la respiration des cellules, il semble que la formation des tumeurs soit le produit de ce métabolisme cellulaire très spécial.

III. — Travaux sur la glycolyse.

Les résultats obtenus par Warburg ont été confirmés par un certain nombre d'auteurs. Quelques-uns dosèrent l'acide lactique sur la tumeur *in vitro*.

Ainsi Saiki signala dans un adéno-sarcomé de l'estomac une teneur en acide lactique double de celle d'un tissu normal.

D'autres comparèrent le sang irriguant des tissu sains au sang irriguant la région cancéreuse, tels Tadenuma Hotta et Homa qui trouvèrent chez une poule présentant un sarcome de l'aile une glycémie moins élevée du côté de la tumeur que du côté sain et une glycolyse 37 fois plus rapide.

D'autres encore s'appuyèrent sur des constatations cliniques pour prouver l'activité glycolytique des tumeurs malignes. Ainsi Braunstein observa que lorsqu'un carcinome se développe chez un diabétique, la glycosurie cesse et la glycémie diminue parallèlement aux progrès de la tumeur. Après l'ablation de la tumeur, le sucre réapparaît comme auparavant.

E. Wieckman constata la diminution du sucre dans le liquide céphalo-rachidien d'un sujet atteint de sarcome méningé. D'autres, enfin, dosèrent l'acide lactique dans le sang de malades atteints de tumeurs cancéreuses. Ainsi Gelstein et Frankstein, en examinant le sang chez 51 porteurs de tumeurs malignes, distinguèrent deux groupes de ces malades : chez les

uns les chiffres obtenus sont normaux, chez les autres, par contre, on a une augmentation très nette de ces chiffres. Dans le premier cas, l'examen histologique montre une prédominance du tissu carcinomateux sur le tissu sain. Dans l'autre cas, on a, au contraire, des foyers de nécrose nombreux et une grande quantité de tissu conjonctif sain.

Buttner considère que l'élévation de l'acide lactique du sang est une caractéristique du cancer, mais qu'une forte lactacidémie accompagne généralement une lésion hépatique. Jervell, sur 6 cancéreux, trouva quatre fois une lactacidémie augmentée. Roffo et Griot trouvent que la lactacidémie augmente parallèlement à l'évolution de la tumeur et atteint son maximum à la période de cachexie.

D'autres travaux, au contraire, paraissent ne pas confirmer les résultats obtenus par Warburg.

Ainsi J. B. Murphy et J. A. Hawkins signalent des tissus normaux à type de tumeur maligne et des cancers à type de tumeur bénigne.

Benedict et Lewis observent que la cellule cancéreuse ne peut pas croître en présence de phlorizine, qui, cependant, n'empêche pas la glycolyse.

Saunié et Peyre trouvent que le sang des cancéreux est plus alcalin que le sang normal, ce qui cadrerait mal avec une grosse augmentation d'acide lactique.

De son côté, Blanchetière, en étudiant la glycolyse anaérobie du tissu cancéreux, signale que, dans ses expériences, la forte disparition du glucose semble due en grande partie à la septicité du milieu.

IV. — Résultats que nous avons obtenus.

Nous avons essayé de nous rendre compte chez l'homme du retentissement sur la lactacidémie de l'activité glycolytique du cancer. On peut avoir une idée approximative de celle-ci de deux manières :

1° Soit en dosant l'acide lactique dans le sang total, c'est-

à-dire dans le sang prélevé par ponction veineuse au niveau du pli du coude, en d'autres termes en déterminant la lactacidémie basale.

2° Soit en dosant l'acide lactique dans le sang arrivant à la tumeur (c'est-à-dire le sang artériel) et dans le sang venant de la tumeur (c'est-à-dire le sang veineux) et en faisant la différence des deux chiffres ainsi obtenus.

A. — LACTACIDÉMIE BASALE.

Le retentissement de l'activité glycolytique du cancer sur la lactacidémie basale s'observe d'une manière très inconstante, et il ne faut pas s'attendre à trouver régulièrement une hyperlactacidémie dans tous les cas de cancer.

Les malades sur lesquels les prélèvements ont été opérés étaient tous atteints de tumeurs cancéreuses nettement diagnostiquées et sur lesquelles, quand cela avait été possible, des biopsies avaient été pratiquées. Les prises de sang furent faites les malades étant au repos, à jeun, et toujours en évitant la stase au niveau du vaisseau ponctionné (en grammes d'acide lactique par litre de sang) :

- Malade n° 1 : Cancer de l'estomac, 0 g. 157;
- Malade n° 2 : Epithélioma de l'orbite, 0 g. 120;
- Malade n° 3 : Epithélioma du larynx, 0 g. 150;
- Malade n° 4 : Epithélioma du col de l'utérus, 0 g. 194;
- Malade n° 5 : Epithélioma de la langue, 0 g. 262;
- Malade n° 6 : Epithélioma du col de l'utérus, 0 g. 143;
- Malade n° 7 : Epithélioma de la lèvre, 0 g. 122;
- Malade n° 8 : Epithélioma du poumon (2), 0 g. 127;
- Malade n° 9 : Epithélioma de la face, 0 g. 273;
- Malade n° 10 : Epithélioma de la face, 0 g. 247;
- Malade n° 11 : Epithélioma du col de l'utérus, 0 g. 210;
- Malade n° 12 : Epithélioma de la face, 0 g. 196;
- Malade n° 13 : Epithélioma du rectum, 0 g. 180;
- Malade n° 14 : Epithélioma du col de l'utérus, 0 g. 122;
- Malade n° 15 : Epithélioma de la joue, 0 g. 184;

Malade n° 16 : Epithélioma du larynx, 0 g. 147;

Malade n° 17 : Epithélioma du col de l'utérus, 0 g. 150;

Malade n° 18 : Epithélioma du gros intestin, 0 g. 230;

Malade n° 19 : Epithélioma du corps de l'utérus, 0 g. 164;

Malade n° 20 : Cancer du rein, 0 g. 133.

L'inconstance des résultats trouvés s'explique facilement et si l'on considère la quantité relativement faible d'acide lactique qui peut être déversée par la tumeur dans le courant sanguin. De plus, cet excès d'acide lactique peut être resynthétisé par le processus ordinaire si son taux ne devient pas trop considérable.

En outre, l'augmentation de la lactacidémie que l'on constate dans certains cas peut être due à une affection autre que le cancer, dont l'activité glycolytique reste indéterminée.

B. — LACTACIDÉMIE COMPARÉE.

Pour avoir une appréciation plus exacte de ce pouvoir glycolytique, nous avons essayé de déterminer la différence du taux de l'acide lactique du sang arrivant à la tumeur et du sang qui en provient directement.

a) *Conditions des prélèvements.* — Mais ce procédé est d'une réalisation assez délicate, car il dépend de nombreuses conditions. En effet, les dosages des sangs afférents et efférents ne sont possibles qu'au moyen de prises de sang faites au niveau de la tumeur elle-même. Pour cela, il est nécessaire que la tumeur et ses vaisseaux soient au jour, ce qui n'est, le plus souvent, réalisable qu'au cours d'interventions chirurgicales. Ces interventions doivent porter sur des tumeurs facilement accessibles et bien individualisées, qui doivent être formées d'une majorité de cellules cancéreuses et être autant que possible exemptes de foyer de nécrobiose. De plus, ces tumeurs doivent être irriguées par un pédicule vasculaire bien visible. L'artère et la veine doivent être distinctement séparées l'une de l'autre, et d'un calibre suffisant pour permettre le prélèvement, qui doit être fait le plus près possible de la tumeur. En-

fin, ces prélèvements de sang ne doivent pas allonger outre mesure le temps de l'opération.

Toutes ces conditions sont rarement réunies, aussi ne nous a-t-il été possible de les réaliser qu'un nombre de fois restreint malgré l'obligeance des chirurgiens de l'Hôpital Saint-André. Le sang était recueilli dans des tubes stérilisés intérieurement et extérieurement contenant l'anticoagulant. De cette façon, ils pouvaient être placés dans le champ opératoire avec toutes les garanties d'asepsie. Le prélèvement était fait soit par ponction à l'aide d'une aiguille et d'une seringue, soit, lorsque le calibre du vaisseau ne le permettait pas, par section de ce vaisseau.

La plus grande partie de ces prélèvements de sang a été faite sur des épithéliomas du sein; c'est en effet au cours des interventions ayant pour but leur exérèse qu'il est le plus facile de suivre les vaisseaux irriguant la tumeur et de prélever du sang à leur niveau.

La nature de toutes les tumeurs a été vérifiée par examen anatomo-pathologique. Il s'agissait dans tous les cas d'épithéliomas.

C. — RÉSULTATS.

Les résultats obtenus sont indiqués ci-après :

	Acide lactique. Grammes par litre de sang.			Glucose. Grammes par litre de sang.		
	Artère.	Veine.	Différence.	Artère.	Veine.	Différence.
I. Épithélioma du sein (Dr Rabère).....	0,166	0,232	+ 0,066	1,73	1,53	— 0,20
II. Maladie de Paget (Dr Charbonnel) ..	0,226	0,232	+ 0,006	»	»	»
III. Épithélioma de l'esto- mac (Dr Charbon- nel).....	0,145	0,182	+ 0,037	1,35	1,11	— 0,24
IV. Cancer de la parotide (Dr Parcelier).....	0,239	0,315	+ 0,076	1,48	1	— 0,48
V. Épithélioma du sein (Dr Parcelier)...	0,327	0,360	+ 0,033	1,49	1,33	— 0,16
VI. Épithélioma du sein (Dr Chenut).....	0,170	0,170	0	1,46	1,46	0
VII. Épithélioma du sein (Dr Jean Chavan- naz).....	0,147	0,147	0	1,23	1,23	0
VIII. Épithélioma du sein (Dr Lafargue).....	0,267	0,320	+ 0,053	1,75	1,75	0

On peut constater tout d'abord que les différences trouvées entre la lactacidémie veineuse et la lactacidémie artérielle sont loin d'atteindre les valeurs obtenues par Warburg sur les cancers expérimentaux des animaux.

Ceci doit venir de ce que les tumeurs humaines ne sont pas composées exclusivement de cellules cancéreuses comme cela se constate dans les cancers expérimentaux.

Le tissu conjonctif s'y mêle en proportion parfois considérable, d'où un taux beaucoup moins élevé d'acide lactique dans le sang veineux.

D'autre part, il ne nous a pas été possible d'opérer des prélèvements de sang au niveau de sarcomes, tumeurs dont les éléments néoplasiques sont souvent plus nombreux que dans les épithéliomas, et dont le pouvoir glycolytique est supérieur.

Malgré cela, dans quelques cas (I, III, IV, V), les différences trouvées sont assez nettes et souvent plus importantes que celles que l'on observe au cours de dosages analogues faits sur des tissus sains, comme le montrent les valeurs obtenues par des dosages effectués sur le sang de la veine utérine et sur le sang de l'aorte abdominale par Wind et Oettingen.

	Veine utérine.	Aorte abdominale.
	(Grammes par litre).	(Grammes par litre).
Expérience I.	0,23	0,23
» II	0,23	0,24
» III	0,19	0,22
» IV	0,19	0,24
» V	0,22	0,24

Parallèlement à la formation d'acide lactique, on constate à peu près constamment une diminution proportionnelle du taux de la glycémie.

On doit, enfin, faire remarquer que pour le sang artériel aussi bien que pour le sang veineux les valeurs obtenues sont souvent supérieures à la normale. Ceci peut s'expliquer par l'état de demi-asphyxie dans lequel se trouve le sujet au moment du prélèvement du fait de l'anesthésie.

En résumé, nous pouvons dire que les dosages que nous

avons effectués sur le sang humain ne démontrent pas d'une manière bien évidente la forte activité glycolytique du cancer comme on le prouve par l'expérimentation *in vitro* et sur l'animal.

La constatation d'une hyperlactacidémie n'est donc pas un signe certain de la nature cancéreuse des tumeurs, et elle ne paraît pas avoir de valeur pratique ni pour le diagnostic, ni pour le pronostic de cette affection.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE IV

1. O. WARBURG. — Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs; trad. par AUBEL et GENEVOIS. Alcan, édit.
2. MAURIAC, BONNARD et SERVANTIE. — *C. R. de la Soc. de biol. de Bordeaux*, mars 1923.
3. MAURIAC. — Métabolisme et fonctions des cellules, *Journ. de méd. de Bordeaux*, 10 avril 1931, p. 335.
4. C. CORI et F. CORI. — *Journ. of biol. chem.*, t. LXV, p. 395, 1925, et *Journ. of cancer Research.*, t. XII, p. 301, 1928.
5. LOISELEUR. — Modifications physico-chimiques et chimiques du plasma et du sérum au cours de l'évolution des cancers, *Paris Médical*, n° 15, 11 avril 1931.
6. SAIKI. — *Arch. for exper. med.*, t. XXIII, p. 376, 1911.
7. TADENUMA, HOTTA et HOMA. — *Deutsch med. Wochenschr.*, 1924, p. 1501.
8. BRAUNSTEIN. — *Klin. Wochenschr.*, t. III, p. 738, 1924.
9. E. WIECKMAN. — *Klin. Wochenschr.*, t. III, p. 481, 1924.
10. GELSTEIN et FRAULSSTEIN. — *Therapevtitcheski Arkhiv*, t. VII, 1929.
11. BUTTNER. — *Klin. Wochenschr.*, t. V, p. 1507, 1926.
12. ROFFO et GRIOT. — *Bull. Inst. Med. Exp.*, Buenos-Aires, t. III, p. 373, 1927.

13. MURPHY et HAWKINS. — *Journ. of gen. physiol.*, t. VII, p. 115, 1925.
 14. SAUNIE et PEYRE. — *Bull. de l'Assoc. franç. contre le cancer*, t. XV, n° 5, mai 1926.
 15. BLANCHETIÈRE. — *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. XVI, janv. 1927.
 16. BAUD, WIND et OETTINGER. — *Bioch. Zeitsch.*, t. 197, p. 170.
 17. GENEVOIS. — *Métabolisme et fonctions des cellules. Esquisse d'une physiologie des réactions productrices d'énergie dans la cellule vivante.* Masson, édit., 1930.
-

CONCLUSIONS

I. — Il semble actuellement démontré que l'acide lactique se forme aux dépens du glycogène qu'apporte le sang aux muscles et autres tissus de l'organisme. Cette transformation s'opère en milieu anaérobie par l'intermédiaire d'un composé phosphoré. L'acide lactique est ensuite transformé en glycogène, probablement au niveau du foie et grâce à un apport d'oxygène. La concentration de cet acide dans le sang, qui est normalement et en moyenne de 11 centigrammes par litre de sang, est augmentée dans des proportions importantes suivant des facteurs physiologiques tels que le travail musculaire, la stase sanguine, une alimentation riche en sucre, etc., ainsi que suivant des facteurs pathologiques dont les principaux aboutissent à une mauvaise oxygénation du sang, d'où provient une insuffisance de transformation de l'acide lactique en glycogène. Une lactacidémie augmentée peut encore être due à un fonctionnement défectueux du foie ou de diverses glandes endocrines.

II. — Des diverses méthodes proposées pour le dosage de l'acide lactique du sang (méthode pondérale, méthode colorimétrique, méthode par oxydation), nous avons utilisé la méthode par oxydation qui comprend :

1° Un premier temps ayant pour but l'extraction de l'albumine du sang (désalbumination tungstique);

2° Un deuxième temps destiné à éliminer les glucides (précipitation par chaux-cuivre);

3° Dans un troisième temps s'opère la réaction proprement dite, avec une oxydation par le permanganate de potasse et une distillation dont le produit est recueilli dans une solution de bisulfite;

4° Enfin, le dernier temps comporte un dosage à l'aide de solutions titrées d'iode.

III. — Nous avons effectué des dosages d'acide lactique dans le sang de malades du Service de clinique médicale du Professeur Mauriac. Ces dosages ont montré une légère élévation de la lactacidémie dans les affections du cœur et des vaisseaux, ainsi que dans les lésions massives du foie, alors que dans les autres maladies le taux de l'acide lactique restait sensiblement normal, c'est-à-dire aux environs de 11 centigrammes par litre de sang.

IV. — Nous avons étudié les variations de la lactacidémie chez des malades porteurs de tumeurs cancéreuses.

Nous avons sur ces malades déterminé :

1° La lactacidémie basale. Ces dosages nous ont donné des chiffres normaux dans les stades peu avancés de la maladie (de 12 à 14 milligrammes p. 100). Le taux de l'acide lactique ne devient supérieur à la normale que lorsque la maladie atteint le stade de l'anémie et de la cachexie. La lactacidémie, alors, est de 18 à 27 milligrammes p. 100.

2° Pour avoir une idée plus précise de l'activité glycolytique des tumeurs cancéreuses, nous avons ensuite, pour quelques malades, dosé l'acide lactique dans le sang afférent et le sang efférent de la tumeur. Ces dosages étaient destinés à vérifier sur l'homme les expériences faites sur l'animal par O. Warburg, qui trouve des différences considérables entre le taux de l'acide lactique du sang arrivant à la tumeur et le taux du sang venant de la tumeur. Sur l'homme, nous n'avons pas obtenu de résultats semblables, et les différences que nous avons constatées ont été assez faibles.

Nous pouvons donc dire que nos dosages ne confirment ni infirment les résultats obtenus par O. Warburg et que, actuellement, la détermination de la lactacidémie ne paraît pas avoir une valeur clinique bien démontrée. Mais l'importance de la glycolyse donne à toutes ces études un intérêt de premier ordre; il y a là une voie nouvelle où peu de chercheurs, surtout en France, se sont engagés, mais qui paraît devoir mener à des résultats précieux touchant le métabolisme de la cellule en général et de la cellule cancéreuse en particulier.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : Le Doyen,

Le Président,

C. SIGALAS.

P. MAURIAC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 18 novembre 1931.

Pour le Recteur de l'Académie :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

C. SIGALAS.



TABLE DES MATIERES

	Pages
AVANT-PROPOS.	9
INTRODUCTION.	11
CHAPITRE PREMIER. — <i>La formation et les variations de l'acide lactique du sang</i>	13
I. Origine de l'acide lactique.	13
II. Elimination de l'acide lactique.	16
III. La lactacidémie.	17
IV. Variations physiologiques de la lactacidémie.	19
V. Variations pathologiques de la lactacidémie	23
Bibliographie du Chapitre I	28
CHAPITRE II. — <i>Dosage de l'acide lactique du sang.</i>	27
I. Méthodes pondérales.	27
II. Méthodes colorimétriques	27
III. Méthodes par oxydation.	29
IV. Méthode employée.	30
Bibliographie du Chapitre II	34
CHAPITRE III. — <i>Les variations de la lactacidémie au cours de quelques maladies.</i>	35
I. Maladies du cœur et des vaisseaux.	35
II. Maladies du foie.	37
III. Maladies du poumon et des plèvres.	38
IV. Maladies des reins.	38
V. Maladies du système nerveux.	38
VI. Maladies infectieuses.	39
Bibliographie du Chapitre II	40
CHAPITRE IV. — <i>Acide lactique et cancer.</i>	41
I. Le métabolisme des cellules cancéreuses	41
A. Les réactions productrices d'énergie.	41
B. Expérimentation sur le vivant.	44
II. Hypothèse sur la formation des tumeurs	46
III. Travaux sur la glycose	47
IV. Résultats que nous avons obtenus.	48
A. Lactacidémie basale.	49
B. Lactacidémie comparée.	50
Bibliographie du Chapitre IV.	53
CONCLUSIONS	55

